

## Rezumat

Publicația dată reflectă perturbările sistemului cardiovascular sub influența infecției intrauterine, determinate de enterovirusi, virusul rubeolei, cytomegalovirus, virusul herpetic, toxoplasma etc., precum și unele aspecte etiopatogenetice, clinico-diagnostice și viziuni terapeutice.

## Summary

The following publication reflects the perturbations from the cardiovascular system under the influence of intrauterine infection determined by enteroviruses, virus of rubella, cytomegalovirus, toxoplasma, etc., as well as some etiopathogenic aspects.

# SINDROMUL CORONARIAN ACUT LA PACIENȚII NONDIABETICI: TULBURĂRILE METABOLISMULUI GLUCIDIC

**Veronica Țurcanu**, doctorand, **Lilia David**, dr. în medicină, **Aurel Grosu**, dr. h. în medicină, prof. univ., IMSP Institutul de Cardiologie

Diabetul zaharat (DZ) este un factor de risc cardiovascular major asociat cu o morbiditate și mortalitate cardiovasculară înaltă. Diabetul a atins în prezent proporții epidemice, fiind prognozată dublarea numărului pacienților diabetici în următorii 20 de ani, așteptându-se ca această cifră să ajungă la 300 milioane. Datele statistice din Europa presupun creșterea numărului subiecților cu diabet de la 32,9 mln. pînă în 2010 [1]. Problema diabetului și a complicațiilor lui micro- și macrovasculare, inclusiv cardiovasculare, constituie o problemă stringentă de sănătate publică, care necesită o atenție și o abordare deosebită.

Pacienții diabetici au un risc de 2-4 ori mai mare de apariție a complicațiilor cardiovasculare comparativ cu pacienții nondiabetici [2,3]. Probabilitatea apariției infarctului miocardic acut (IMA), insuficienței cardiace și a decesului este sporită semnificativ chiar și la subiecții cu valori modest majorate ale glicemiei [1,4,5,6]. Riscul complicațiilor cardiovasculare crește continuu în paralel cu cifrele glucozei plasmatică. Un șir de studii au demonstrat că valorile crescute ale glicemiei pot fi considerate un factor de risc independent pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară [2,7,8].

Publicațiile din ultimii ani aduc date despre prevalența DZ anterior nediagnosticat și a toleranței alterate la glucoză (TAG) la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA), inclusiv IMA.

Studiul GAMI a fost primul în care s-au evaluat tulburările metabolismului glucidic la pacienții cu IMA prin aplicarea testului oral de toleranță la glucoză (TOTG). Rezultatele acestui studiu au confirmat ipoteza prevalenței tulburărilor metabolismului glucidic (TAG și DZ primar depistat) la pacienții internați cu IMA, fără DZ cunoscut în anamneză.

Incidența înaltă a tulburărilor statutului glicometabolic în boala ischemică a cordului este confirmată și de rezultatele studiului Euro Heart Survey „diabetes and the heart” [1].

TAG este considerată un mesager al dezvoltării DZ. În medie circa 5% din persoanele cu TAG dezvoltă anual DZ (9,10). Iar pe parcursul a 10 ani 50% din cei cu TAG devin diabetici [11].

Conform rezultatelor studiilor efectuate în ultimii 20 de ani, TAG indică nu numai existența unei predispoziții pentru apariția DZ, ci și incidența crescută de evenimente cardiovasculare și un prognostic nefavorabil [3,7].

**Scopul studiului** este evaluarea dereglărilor metabolismului glucidic la pacienții nediabetici internați cu sindrom coronarian acut.

**Materiale și metode.** În studiu au fost incluși 184 de pacienți cu SCA spitalizați în blocul de terapie intensivă al Clinicii Institutului de Cardiologie în perioada noiembrie 2004 - ianuarie 2006. Au fost excluși pacienții cu DZ cunoscut în anamneză și cei care au prezentat pe parcursul spitalizării valori ale glicemiei bazale > 7,0 mmol/l.

În baza criteriilor clinice (durata crizei anginoase), electrocardiografice (semne de ischemie miocardică evolutive) și biochimice (creșterea nivelurilor sangvine ale biomarkerilor cardiaci – tro-

ponina și creatininfosfokinaza MB) au evoluat spre IMA cu și/fără unda Q – 101 pacienți (54,9%) și au rămas la nivelul anginei pectorale instabile (AI) – 83 de pacienți (41,1%).

Pentru evaluarea statutului glicometabolic a fost apreciată glicemia la internare și glicemia bazală repetată pe parcursul spitalizării prin metoda de glucozooxidare.

TOTG s-a efectuat la stabilizarea clinică a pacientului, în orele dimineții, pe nemâncate în medie la ziua 5-7 de spitalizare. Nivelul glicemiei serice s-a determinat inițial și la 2 ore după consumul a 75,0 gr glucoză, dizolvate în 250 ml apă [12]. Rezultatele TOTG au fost interpretate conform recomandărilor OMS din 1999 [13].

Pentru asigurarea veridicității rezultatelor TOTG au fost respectate următoarele condiții:

- întreruperea oricărei medicații potențial hipo- sau hiper- glicemiante;
- regim alimentar fără restricție de hidrați de carbon în timpul ultimilor 3 zile ce au precedat testul;
- repaus la pat în timpul testului.

Spectrul lipidic a fost determinat pe o probă de sânge colectată dimineața după 12 ore de post alimentar. Colesterolul total și HDL colesterolul s-au determinat prin metoda enzimatică fotometrică, LDL colesterolul a fost calculat după formula Friedwald: LDL -colesterolul = colesterol total – HDL-colesterol – trigliceride/5.

Dislipidemia a fost constatată la pacienții cu valori ale colesterolului total <4,5 mmol/l, HDL colesterolului < 1,0 pentru bărbați și < 1,2 pentru femei, trigliceridelor >1,7 mmol/l, LDL colesterolului >2,5 mmol/l sau dacă pacientul administrează tratament hipolipemiant [14].

Au fost analizați istoricul medical, factorii de risc, anamneza familială, totodată, au fost determinate talia, masa corporală, circumferința abdominală și indicele masei corporale (IMC = kg/m<sup>2</sup>).

S-a urmărit evoluția clinică a bolii, complicațiile apărute pe parcursul spitalizării și datele ECG, EcoCG.

**Rezultate.** Pe perioada studiului în blocul de terapie intensivă au fost spitalizați 207 pacienți cu sindrom coronarian acut, 23 pacienți din cei internați au decedat în spital. Astfel, a fost evaluat statutul glicometabolic la 184 de pacienți prin aplicarea TOTG. Particularitățile clinice ale pacienților incluși în studiu sunt prezentate în *tabelul 1*.

*Tabelul 1*

#### Caracteristica clinică a pacienților cu SCA

<i>Parametri</i>	<i>SCA (n=184)</i>
Vârsta medie (ani)	62,5 ± 11
Bărbați	73%
Femei	27%
DZ la rude	11,4%
HTA	65,7%
IM în anamneză	27,17%
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,4 ± 0,3
Circumferința abdominală (cm)	100,4 ± 0,7
Masa corporală (kg)	81,6 ± 0,8
Fumător curent	32%

**Legendă:** IM – infarct miocardic.

HTA – hipertensiune arterială.

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a constituit 62,5 ± 11 ani, 73% erau bărbați. Istoric familial de DZ au prezentat 11,4%. HTA a fost constatată la 65,7%. IM suportat anterior au indicat 27,17%.

Rezultatele TOTG au evidențiat tulburări ale metabolismului glucidic la 62 de subiecți (33,7%) din 184 incluși în studiu. TAG s-a determinat la 50 de pacienți (27,2%) și la 12 pacienți (6,5%) a fost evidențiat DZ primar depistat (*tabelul 2*).

**Tulburările metabolismului glucidic în SCA**

	<b>TNG</b>	<b>TAG</b>	<b>DZ primar depistat</b>
<b>SCA</b> n=184	122 (66,3%)	32 (27,2%)	12 (6,5%)
TOTTG (2h) mmol/l	< 7,8	≥ 7,8 și < 11,1	≥ 11,1
TOTG (0 min) mmol/l	< 6,1	< 7,0	≥ 7,0

**Legendă:** TNG - toleranța normală la glucoză

Caracteristicile clinice ale pacienților incluși în studiu în funcție de rezultatele TOTG sunt prezentate în *tabelul 3*.

Tabelul 3

**Caracteristica clinică a pacienților în raport cu  
tulburările metabolismului glucidic**

<b>Parametri</b>	<b>TAG + DZ (n=62)</b>	<b>TNG (n=122)</b>
Vârsta medie (ani)	63,6 ± 1,2	60,8 ± 1,0
Bărbați	66,1%	79,5%
Femei	33,9 %	20,5% *
DZ la rude	22,5%	5,8%*
HTA	70,9%	63,1%
IM în anamneză	27,4%	27%
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,7 ± 0,6	27,8 ± 0,3**
Circumferința abdominală (cm)	104,2 ± 1,3	98,6 ± 0,7 **
Masa corporală (kg)	83,3 ± 1,8	80,6 ± 0,9
Fumător curent	29%	66,1%

p < 0,05\*

p < 0,001\*\*

Tulburările metabolismului glucidic au fost constatate la pacienții mai în vârstă (63,6±1 vs 60±1 ani), mai frecvent fiind înregistrate la pacienții de sex feminin.

La pacienții cu tulburări glicemice, s-au stabilit valori ale IMC superioare celor ale pacienților cu TNG (29,7 ± 0,6 vs 27,8 ± 0,3 p < 0,001 ). La fel s-a determinat și o circumferință abdominală mai mare la subiecții din subgrupa cu tulburări ale metabolismului glucidic, comparativ cu cei din subgrupa cu TNG (104,2 ± 1,3 vs 98,6 ± 0,7 p < 0,001).

Prezența DZ la rudele apropiate a fost mai frecvent constatată la pacienții cu tulburări ale statutului glicometabolic decât la pacienții cu TNG (22,5% vs 5,8% p < 0,05 ).

În studiul efectuat, prezența HTA s-a determinat mai frecvent la pacienții din subgrupa cu tulburări glicemice. Dacă analizăm datele privitor la prezența infarctului miocardic în anamneză, nu se observă o diferență statistic semnificativă între grupele de studiu.

Variantele clinice ale evoluției SCA la pacienții examinați sunt prezentate în *tabelul 4*.

Tabelul 4

**Formele clinice ale SCA**

<b>Varianta clinică a SCA</b>	<b>SCA (n=184)</b>	<b>TAG + DZ (n=62)</b>	<b>TNG (n=122)</b>
IMA	101 (54,9%)	31(50%)	70 (57,4%)
AI	83 (45,1%)	31 (50%)	52 (42,6%)

În lotul bolnavilor incluși în studiu, incidența tulburărilor glicemice nu a avut o relație mai particulară cu una din formele bolii (AI – 50%, IMA cu/sau fără unda Q – 50%).

Particularitățile investigațiilor efectuate pacienților examinați sunt indicate în *tabelul 5*.

*Tabelul 5*

**Rezultatele investigațiilor biochimice și instrumentale în raport  
cu tulburările metabolismului glucidic**

	<i>SCA (n=184)</i>	<i>TAG + DZ (n=62)</i>	<i>TNG (n=122)</i>
Colesterolul total (mmol/l)	5,2 ± 1,1	5,46 ± 1,2	5,2 ± 0,9
HDL colesterolul	1,1 ± 0,25	1,15 ± 0,2	1,17 ± 0,2 *
LDL colesterolul	3,2 ± 0,89	3,3 ± 0,9	3,2 ± 0,8
Trigliceride	1,8 ± 1,0	2,0 ± 1,1	1,7 ± 0,9 *
Glicemia la internare (mmol/l)	5,9 ± 0,2	6,1 ± 0,3	5,1 ± 0,15
Glicemia bazală (mmol/l)	4,6 ± 0,05	4,8 ± 0,1	4,5 ± 0,05
FE VS (%)	50,3 ± 0,6	48,2 ± 1,0	51,7 ± 0,7

p < 0,05\*

Evaluarea spectrului lipidic la pacienții incluși în studiu a demonstrat că valorile colesterolului total nu diferă semnificativ la pacienții din ambele grupe, deși la subiecții cu disglicemii valoarea medie determinată a fost puțin mai mare (5,46 ± 1,2 vs 5,2 ± 0,9). La pacienții cu TAG și DZ primar depistat, spre deosebire de cei cu TNG, s-au constatat valori mai mari ale trigliceridelor (2,0 ± 1,1 versus 1,7 ± 0,9 p < 0,05 ).

În lotul cercetat, valorile medii ale glicemiei determinate la internare au fost mai mari, deși nesemnificativ statistic, în subgrupa cu tulburări glicemice. La analiza valorilor glicemiei bazale nu au fost observate diferențe semnificative între subgrupele studiate (4,8 ± 0,1 vs 4,5 ± 0,05).

Analiza datelor EcoCG a evidențiat o fracție de ejeție mai redusă, deși statistic nesemnificativă la bolnavii cu SCA și tulburări ale metabolismului glucidic față de subiecții cu TNG.

**Discuții.** Boala coronariană aterosclerotică este principala cauza de mortalitate și morbiditate atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare. Infarctul miocardic este unul dintre cele mai frecvente diagnostice la pacienții spitalizați în țările industrializate. Rata mortalității prin IMA este de aproximativ 30%, mai mult de jumătate din decese producându-se înainte ca individul afectat să ajungă la spital. Conform datelor din literatura de specialitate, 20-25% din pacienții internați cu IMA sunt diabetici [15].

Recent, în studiul GAMI au fost evaluate tulburările metabolismului glucidic la pacienții cu SCA fără DZ cunoscut în anamneză. Potrivit rezultatelor TOTG, 35% dintre pacienții incluși în studiu au avut TNG și 67% tulburări ale metabolismului glucidic [7].

Studiul Euro Heart Survey a fost desfășurat de Societatea Europeană de Cardiologie pentru a evalua tulburările metabolismului glucidic pe un lot de 4196 de pacienți cu cardiopatie ischemică fără DZ cunoscut în anamneză, urmărit în 110 centre din 25 de țări europene. Au fost evaluați bolnavii cu boală coronariană cronică și cei cu SCA. În subgrupa pacienților cu SCA, la 36% s-a determinat TAG și respectiv DZ primar depistat la 22% [1].

Trebuie remarcat faptul că în studiul realizat de noi, rata tulburărilor metabolismului glucidic la bolnavii cu SCA se deosebește de rezultatele prezentate în literatura de specialitate și constituie 33,7% din totalul celor examinați, inclusiv 27,2% - TAG și 6,5% - DZ primar depistat. Această divergență între rezultatele studiului efectuat și cele din studiile europene, ar putea fi determinată de specificul pacienților spitalizați în Clinica Institutului de Cardiologie. Această categorie de pacienți nu reflectă populația țării în întregime, ci alcătuiește un grup de pacienți selectați de medicii din veriga primară sau spitalizați prin urgență. O altă explicație ar putea fi componența neuniformă a pacienților

spitalizați atât din mediul rural, cât și din cel urban. O deosebită importanță au particularitățile regionale, poate chiar etnice de alimentație. Un consum de produse alimentare bogat în fibre și, posibil, consumul moderat de alcool, în special al vinului, ar putea avea tangență cu rezultatele studiului efectuat. Aceste aspecte nu au fost cercetate și pot fi un subiect pentru viitoarele studii.

În Euro Heart Survey, 54% din pacienții incluși în studiu au fost internați cu IMA cu/și fără supradenivelarea segmentului ST, restul pacienților cu AI [1]. În studiul nostru, s-a determinat o incidență mai mare a IMA - 54,9% comparativ cu 45,1% cu AI. În cadrul studiului, nu a fost apreciat prognosticul pacienților, deoarece ei nu au fost supravegheați o perioadă mai îndelungată.

Rezultatele prezentate de M. Bartnik și coautorii (2004) au demonstrat rolul predictiv al dereglărilor metabolismului glucidic în apariția evenimentelor cardiovasculare ulterioare. A fost cercetat prognosticul subiecților internați cu SCA la o supraveghere mai îndelungată (34 de luni). Din 168 de pacienți incluși în studiu, 18% au avut complicații cardiovasculare. Pe parcursul perioadei de urmărire s-au înregistrat 8 decese din cauze cardiovasculare, 15 persoane au avut IM recurent, 6 – accident vascular cerebral și 10 - insuficiență cardiacă severă. De menționat că 28 din acești pacienți au avut TAG și doar 3 au fost cu TNG. În concluzie, TAG în cadrul acestui studiu este evaluată ca unul din cei mai importanți predictorii ai viitoarelor evenimente cardiovasculare [7].

TOTG are o valoare clinică importantă în examinarea pacienților cu SCA, el permite evidențierea subiecților cu tulburări ale statutului glicometabolic nediagnosticate anterior. Identificarea acestor categorii de pacienți oferă, în afara posibilității diagnosticării unor persoane cu risc cardiovascular foarte înalt, și o modalitate a prevenirii progresării TAG în DZ tip 2, influențând favorabil prognosticul acestor pacienți. Modificarea stilului de viață, respectarea unei diete cu limitarea consumului glucidelor, administrarea tratamentului hipoglicemic în DZ primar depistat pot preveni apariția complicațiilor cardiovasculare viitoare, ameliorând speranța de viață a acestor pacienți.

Așadar, TOTG, fiind o metodă simplă și accesibilă pentru evaluarea statutului glicometabolic al pacienților cu SCA, ar trebui să devină o procedură de rutină în investigarea pacienților cu SCA.

### Bibliografie selectivă

1. Bartnik M., Ryden L., Ferrari R., *The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe*. Eur Heart J, 2004; 25: 1880-1890.
2. Hashimoto K., Ikewaki K., Yagi H., *Glucose Intolerance is common in Japanese Patients with acute coronary syndrome who were not previously with diabetes*. Diabetes Care, 2005; 28: 1182-1186.
3. Saydah S.H., Loria C.M., Eberhardt M.S., *Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S*. Diabetes Care 2001; 24:447-453.
4. Otten R., Kline-Rogers E., Meier D.J., *Impact of pre-diabetic state on clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome*. Heart, 2005; 91:1466-1468.
5. Tenerz A., A. Norhammar, A. Silveira, *Diabetes, Insulin Resistance, and the Metabolic Syndrome, in Patients With Acute Myocardial Infarction Without Previously Known Diabetes*. Diabetes Care, 2003; 26:2770-2776.
6. Nielson C., Lange T., Hadjokas N., *Blood glucose and coronary artery disease in nondiabetic patients*. Diabetes Care, 2006;29:998-1001.
7. Bartnik M., Malmberg K., Norhammar A., *Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction*. Eur Heart J, 2004; 25: 1990-1997.
8. Efendic S., Hamsten A., Bartnik M., *Abnormal glucose tolerance – a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls*. J Intern Med, 2004; 256: 288.
9. Laakso M., Kuusisto J., *Understanding patient needs. Diabetology for cardiologists*. Eur Heart J Supplements, 2003; 5 (Suppl B): B5-B13.
10. Norhammar A., Tenerz A., Nilsson G., *Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study*. Lancet, 2002;359:2140-2144.



11. Wylie G., A. Hungin, J. Neely., *Impaired glucose tolerance: qualitative and quantitative study of general practitioners' knowledge and perceptions*. BMJ, 2002;324:1190.
12. Barret-Connor E., *The oral glucose tolerance test, revisited*. Eur Heart J, 2002; 23: 1229-1231.
13. Bruckner I., Bruckner I., *Diabet și hipertensiune. Aspecte practice de patogenie, investigare, tratament*. 2006.
14. *European Guidelines on cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*. Eur Heart J, 2003;24:1601-1610.
15. Stranders I., Diamant M., Van Gelder R.E., *Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus*. Arch Intern Med, 2004;164:982-988.

### Rezumat

Scopul studiului a fost evaluarea dereglărilor metabolismului glucidic la pacienții nediabetici internați cu sindrom coronarian acut (SCA).

În studiu au fost incluși 184 de pacienți nondiabetici, internați cu SCA în blocul de terapie intensivă al Clinicii Institutului de Cardiologie. Au fost excluși pacienții cu diabet zaharat (DZ) cunoscut și valorile glicemiei bazale  $>7$  mmol/l. Vârsta medie a pacienților este de  $62,5 \pm 11$  ani, 73% fiind bărbați. 45,1% pacienți au fost internați cu angină pectorală instabilă și 54,9% cu infarct miocardic acut (IMA). Testul oral de toleranță la glucoză (TOTG) a fost efectuat în medie la a 5-7 zi de spitalizare.

Tulburări ale metabolismului glucidic s-au înregistrat la 62 subiecți (33,7%) din cei 184 incluși în studiu. Toleranța alterată la glucoză s-a determinat (TAG) la 50 de pacienți (27,2%) și la 12 pacienți (6,5%) a fost evidențiat diabetul zaharat (DZ) primar depistat. Pacienții cu tulburări ale metabolismului glucidic au fost mai în vârstă ( $63,6 \pm 1$  vs  $60 \pm 1$  ani  $p < 0,05$ ), cu o circumferință abdominală mai mare ( $104 \pm 10,6$  vs  $80,6 \pm 0,9$  cm  $p < 0,05$ ), la ei fiind determinată hipertrigliceridemia.

TOTG are o valoare clinică importantă în examinarea pacienților cu SCA, deoarece permite evidențierea subiecților cu tulburări ale statutului glicometabolic nediagnosticate anterior.

### Summary

To evaluate the prevalence of abnormal glucose tolerance in patients with acute coronary syndrome (ACS) who were not previously diagnosed to have diabetes (D).

The study group included patients with ACS hospitalized in the Clinic of Cardiology during November 2004 – January 2006. Subjects with known diabetes and those with fasting glucose  $>7$  mmol/l were excluded. There were 184 patients, mean age  $62,5 \pm 11$  yrs, 73% men, 45,1% with unstable angina pectoris (AP), 54,9% with acute myocardial infarction (AMI). An oral glucose tolerance test (OGTT) was performed before discharge.

Among studied patients with ACS abnormalities of glucose tolerance (AGT) were found in 33,7%, impaired glucose tolerance (IGT) in 27,2% and D in 6,5%, respectively. Patients with AGT were older ( $63,6 \pm 1$  vs  $60 \pm 1$  yrs  $p < 0,05$ ), had higher body mass index and abdominal circumference ( $29,8 \pm 4,4$  vs  $27,8 \pm 3,3$  kg/m<sup>2</sup> and  $104 \pm 10,6$  vs  $80,6 \pm 0,9$  cm, respectively  $p < 0,05$ ), more often had hypertriglyceridemia.

OGTT is a valuable tool in the assessment of patients with ACS and give the possibility to diagnose 33.7% new persons with AGT, 27,2% with IGT and 6,5% with D undiagnosed previously.